

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

Prodott mediciinali li m'ghadux awtorizzat

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel Teva Pharma B.V.75 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (bhala hydrobromide)

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 62.16 mg lactose monohydrate u 10 mg hydrogenated castor oil.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita li huma ta' lewn roża čar għal roża, f'għamla ta' kapsuli b' "C75" imnaqqxa fuq naha wahda mingħajr tinqix fuq in-naha l-ohra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotici

Clopidogrel hu indikat f':

- Pazjenti adulti li għandhom infart mijokardijaku (minn fiti jiem sa inqas minn 35 jum), puplesija iskemika (minn 7 ijiem sa inqas minn 6 xhur) jew mard stabbilit tal-arterji periferali.
- Pazjenti adulti li għandhom is-sindromu koronarju akut:
 - Sindromu koronarju akut bis-segment mhux ST elevat (angina mhux stabbli jew infart mijokardijaku mhux-mewga-Q), li jinkludi pazjenti fi proċess li titpoġġa stent wara intervent koronarju perkutaneju flimkien ma' acetylsalicylic acid (ASA).
 - Infart mijokardijali akut b'segment ST flimkien ma' ASA f'pazjenti trattati bil-mediċini u elegibbli għal terapija trombotika.

Il-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotici u tromboemboliċi f'fibrillazzjoni atrijali

F'pazjenti adulti b'fibrillazzjoni atrijali li ghallinqas għandhom fattur wieħed ta' riskju għal avvenimenti vaskulari u li ma jistgħux jieħdu t-terapija ta' kontra l-vitamina K (VKA) u li għandhom riskju baxx ta' fis-sada, clopidogrel flimkien ma' ASA huwa indikat ghall-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotici u tromboemboliċi li jinkludu l-attakk ta' puplesija.

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġibok irreferi għal sezzjoni 5.1.

4.2 Pożoġi u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoġi

- Adulti u nies akbar fl-età

Clopidogrel għandu jingħata darba kuljum bhala doža ta' 75 mg.

F'pazjenti li jebtu minn sindromu koronarju akut:

- Sindromu koronarju akut bis-segment mhux ST elevat (angina mhux stabbli jew infart mijokardijaku mhux mewga-Q): it-trattament b'clopidogrel għandu jiġi mibdi

- b'doža inizjali wahda ta' 300 mg u mbagħad jitkompla b'75 mg darba kuljum (b'acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg kuljum). Peress li doži oħħla ta' ASA kienu assoċjati ma' riskju oħħla ta' emorragiji hu rakkommandat li d-doža ta' ASA m'għandiex tkun oħħla minn 100 mg. It-tul ta' żmien adattat għal trattament ma ġiex stabbilit formalment. Tagħrif minn prova klinika tappoġġa l-użu sa 12-il xahar, u l-ahjar beneficiċju ġie osservat fi żmien 3 xhur (ara sezzjoni 5.1).
- Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat: clopidogrel għandu jingħata bhala doža wahda kuljum ta' 75 mg li tinbeda wara doza qawwija inizjali ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bis sustanzi trombotici jew mingħajrhom. Għal pazjenti ta' aktar minn 75 sena clopidogrel għandu jiġi mibdi mingħajr doža tal-bidu. Terapija kombinata għandha tiġi mibdija kemm jista' jkun malajr wara li jibdew is-sintomi u jitkomplew għal tal-anqas erba' ġimghat. Is-siwi tal-kombinazzjoni ta' clopidogrel ma' ASA lil hinn minn erba' ġimghat ma ġiex studjat f'dan l-ambjent (ara sezzjoni 5.1).

F'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali, clopidogrel għandu jingħata bhala doža wahda kuljum ta' 75 mg. ASA (75-100 mg) għandu jinbeda u jitkompla jittieħed flimkien ma' clopidogrel (ara sezzjoni 5.1)

Jekk tintesa doža:

- F'anqas minn 12-il siegħa mill-ħin li normalment tittieħed: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doža mill-ewwel imbagħad jieħdu d-doža li jmiss fil-ħin tas-soltu.
 - Għal aktar minn 12-il siegħa: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doža li jmiss fil-ħin tas-soltu u m'għandhomx jieħdu doža doppja.
- Popolazzjoni pedjatrika
Clopidogrel m'għandux jintuża fit-tfal minħabba kwistjonijiet ta' effiċċa. (ara sezzjoni 5.1).
 - Indeboliment renali.
L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'mard tal-fwied moderat li jista' jkollhom dijasteżi emorraġika (ara sezzjoni 4.4).
 - Indeboliment epatiku
L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'mard tal-fwied moderat li jista' jkollhom dijasteżi emorraġika (ara sezzjoni 4.4)

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali

Jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojt.

4.3 Kontraindikazzjoni

- Sensitività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkti fis-sezzjoni 2 jew fis-sezzjoni 6.1.
- Indeboliment epatiku sever.
- Emorraġija patoloġika attiva bħal b'ulċera peptika jew emorraġija intrakranjali.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi emorraġici u ematologici

Minħabba r-riskju ta' reazzjonijiet emorraġji avversi u effetti ematologiċi, l-ghadd ta' ċelluli tad-demm u/jew kull ittestjar ieħor xieraq għandhom jiġu kkonsidrati waqt it-trattament kull meta jkun hemm sintomi kliniči li jindikaw emorraġji (ara sezzjoni 4.8). Bħal fil-każza ta' sustanzi ohra kontra l-plejlets, clopidrogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar dmija minn trawma, interventi kirurgiċi jew kundizzjonijiet patoloġici ohra u pazjenti li jkunu qed jirċievu l-kura b'ASA, heparin, inibituri ta' glyccoprotein IIb/IIIa jew medicini kontra l-infjammazzjoni li m'humix steroidi (NSAIDs) li jinkludu l-inhibituri ta' Cox-2, jew inibituri selettivi tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal kull sinjal ta' emorraġija li

jinkludi emorraġija moħbija, speċjalment fl-ewwel ġimħat ta' trattament u/jew wara proċeduri kardiaċi invażivi jew interventi kirurġiċi. Mhx rakkomandat l-ghoti fl-istess hin ta' clopidrogrel ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni li jittieħdu mill-ħalq peress li dan jista' jħarrax l-intensità tal-emorraġiji (ara sezzjoni 4.5).

Jekk pazjent jagħżel li jkollu operazzjoni u l-effett kontra l-plejlets huwa temporanjament mhux mixtieq, clopidrogrel għandu jitwaqqaf 7 ijiem qabel il-kirurgija. Il-pazjenti għandhom jinformat lit-tobba u d-dentisti li qeqhdin jieħdu clopidrogel qabel ma tigħi skedata xi operazzjoni u qabel ma jibda jittieħed xi prodott mediciċinali ġdid. Clopidogrel ittawwal il-hin tal-emorraġija u għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom feriti b'tendenza ta' emorraġija (partikolarmen gastrointestinali u intraokulari).

Il-pazjenti għandhom ikunu jafu li meta jieħdu clopidrogel (wahdu jew flimkien ma' ASA) l-emorraġija tista' ddum aktar mis-soltu biex tieqaf, u għandhom jirraportaw kull emorraġija mhux tas-soltu (jew fis-sit jew it-tul taż-żmien) lit-tabib tagħhom.

Purpura Tromboċitopenika Trombotika (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura –TTP)

Ĝiet rapportata Purpura Tromboċitopenika Trombotika (TTP) b'mod rari ħafna wara l-użu ta' clopidrogrel, xi kultant wara espożizzjoni qasira. Din hi karatterizzata bi tromboċitopenija u anemija emolitika mikroangjopatika marbuta ma' kazijiet newroloġici, jew problemi fit-thaddim tajjeb tal-kliewi jew deni. TTP hija kundizzjoni li tista' tkun fatali u għandha bżonn kura mal-ewwel, li jinkludi plāzmafereži.

Emofilja akwiżita

Ĝiet irrapportata l-emofilja akwiżita wara l-użu ta' clopidogrel. F'każijiet ikkonfermati u iżolati ta' zieda fil-Partial Thromboplastin Time attivat (aPTT) bi fsada jew mingħajr, wieħed għandu jikkonsidra l-emofilja akwiżita. Pazjenti b'dijanjosi kkonfermatata ta' emofilja akwiżita għandhom jiġu mmaniġġati u kkurati minn speċjalisti u clopidogrel għandu jitwaqqaf.

Puplesija Iskemika Riċenti

Minħabba nuqqas ta' tagħrif, clopidrogel ma jistax jiġi rakkomandat waqt l-ewwel 7 ijiem ta' puplesija iskemika akuta.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakoġenetika: F'pazjenti li huma metabolizzaturi dghajfa ta' CYP2C19, clopidogrel fid-dozi rrakkomandati, jifforma inqas mill-metabolit attiv ta' clopidogrel u għandu effett iżgħar fuq il-funzjoni tal-plejtlits. Ježistu testijiet li jid-identifikaw il-ġenotip CYP2C19 ta' pazjent.

Peress li clopidogrel jieġi parżjalment metabolizzat għall-metabolit attiv tiegħu minn CYP2C19, l-użu ta' prodotti mediciċinali li jimpedixxu l-attività ta' din l-enzima mistennija li jirriżultaw f'livelli mnaqqsa tal-metabolit attiv ta' clopidogrel Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni għadu mhux stabbilit. Bhala prekawzjoni, l-użu fl-istess waqt ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skorragħit (ara sezzjoni 4.5 għal lista ta' impedituri ta' CYP2C19, ara wkoll sezzjoni 5.2).

Reazzjonijiet inkroċjati fost thienopyridines

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal storja ta' sensittività eċċessiva għal thienopyridines (bħal clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) minħabba li ġiet irrapportata reattività inkroċjata fost thienopyridines (ara sezzjoni 4.8). Thienopyridines jistgħu jikkawżaw minn reazzjonijiet hief sa reazzjonijiet allergiċi serji bħal raxx, anġjoedima, jew reazzjonijiet inkroċjati ematoloġiċi bħal tromboċitopenija u newtropenia. Pazjenti li qabel żviluppaw reazzjoni allergika u/jew reazzjoni ematoloġika għal thienopyridine jista' jkollhom zieda fir-riskju li jiżviluppaw l-istess reazzjoni jew reazzjoni oħra għal thienopyridine ieħor. Huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ għal sinjali ta' sensittività eċċessiva f'pazjenti magħrufa li għandhom allergija għal thienopyridine.

Indeboliment tal-kliewi

L-esperjenza terapewtika bi clopidogrel f'pazjenti b'indeboliment fil-kliewi hija limitata. Għalhekk clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

L-esperjenza hija limitata f'pazjenti li għandhom mard tal-fwied moderat li jista' jkollhom predispożizzjoni għal emorragji. Għalhekk, clopidrogel għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Eċċipjenti

Clopidrogel Teva Pharma B.V. fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, id-defiċjenza ta' Lapp lactase jew problemi fl-assorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott medicinali.

Dan il-prodott medicinali fih hydrogenated castor oil li jista' jikkaġuna dardir fl-istonku u dijarea.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-halq: mhix rakkodata l-amministrazzjoni ta' clopidrogel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-halq peress li dan jista' jħarrax l-intensità tal-emorragji (ara sezzjoni 4.4). Għalkemm l-ghoti ta' clopidogrel 75 mg/jum ma mmodifikax il-farmakokinetika ta' S-warfarin jew il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) f'pazjenti li rċevew terapija għat-tul ta' warfarin, l-ghoti flimkien ta' clopidogrel ma' warfarin iż-żid ir-riskju ta' fsada minħabba effetti indipendenti fuq l-emostasi.

Inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa: clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jirċievu fl-istess waqt l-inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa (ara sezzjoni 4.4).

Acetylsalicylic acid (ASA): ASA ma biddilx l-inibizzjoni li ssir permezz ta' clopidogrel tal-aggregazzjoni ta' pleplets indotta minn ADP, imma clopidrogel saħħah l-effett ta' ASA fuq l-aggregazzjoni ta' pleplets indotta minn collagen. Madankollu, meta ittieħid flimkien ma' 500 mg ta' ASA darbejn kuljum għal jum wieħed ma kabbarx b'mod sinifikanti t-tul taż-żmien tal-emorragja li seħħ minħabba clopidrogel. Huwa possibbli li tkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidrogel u acetylsalicylic acid li jista' jwassal għal riskju akbar ta' emorragja. Għalhekk, meta jittieħdu flimkien dan għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4). Madankollu, clopidogrel u ASA ngħataw flimkien sa-perijodu ta' sena (ara sezzjoni 5.1).

Heparin: fi studju kliniku li sar fuq persuni b'sahħithom, ma kienx hemm bzonn bidla fid-doza minħabba clopidogrel, l-anqas ma' dan biddel l-effett ta' heparin fuq il-koagulazzjoni. It-teħid flimkien ma' heparin ma kella febda effett fuq l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejlets indott minn clopidogrel. Huwa possibbli li tkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u heparin, li jista' jikkaġuna riskju oħla ta' emorragja. Għalhekk l-užu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Thrombolitiċi: is-sigurtà tat-teħid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi specifiċi tal-fibrini u mhux fibrin u heparins għiet eżaminata f'pazjenti li kellhom infart mijokardijaku akut. L-inċidenza ta' emorragja klinikament sinifikanti kienet simili għal dik osservata meta sustanzi trombolitici u heparin jingħataw ma' ASA (ara sezzjoni 4.8).

NSAIDs: fi studju kliniku li sar fuq voluntiera f'sahħithom l-ghoti ta' clopidogrel u naproxen flimkien zid l-emorragja mohbija gastrointestinali. Madankollu, minħabba li ma sarux studji dwar l-interazzjoni ma' NSAIDs oħra attwalment mhux ċar jekk hemmx riskju ta' żieda fl-emorragja gastrointestinali ma' NSAIDs kollha. Konsegwentement, NSAIDs li jinkludu l-impedituri ta' Cox-2 u clopidogrel għandhom jingħataw b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

SSRIs: peress li l-SSRIs jaffettaw l-attivazzjoni tal-plejtlits u jżidu r-riskju ta' fsada, it-teħid flimkien ta' SSRIs ma' clopidogrel għandu jsir b'kawtela.

Terapija oħra meħħuda fl-istess ħin: Peress li clopidogrel jiġi parzialment metabolizzat għal metabolit

attiv minn CYP2C19, l-užu ta' prodotti medicinali li jimpedixxu l-attività ta' din l-enzima mistennija li jirriżultaw f'livelli mnaqqsas tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni għadu mhux stabbilit. Bhala prekawzjoni, l-užu fl-istess waqt ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP2C19 għandu jigi skorraġit (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Mediċini li jimpedixxu CYP2C19 jinkludu omeprazole u esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacin, cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine u chloramphenicol.

Inibituri tal-Pompa Protonika (PPI):

Omeprazole (80 mg) mogħti darba kuljum jew fl-istess ħin ma' clopidogrel jew b'differenza ta' 12-il siegħa bejn it-tehid taż-żeġġi mediciċi naqqas l-espożizzjoni tal-metabolit attiv b'45 % (id-doża ta' kkargar) u b'40 % (id-doża ta' manteniment). It-tnaqqis kien assoċjat ma' tnaqqis ta' 39 % (id-doża ta' kkargar) u ta' 21 % (id-doża ta' manteniment) fl-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits. Huwa mistenni li ma' clopidogrel, esomeprazole jagħti l-istess interazzjoni.

Esomeprazole hu mistenni li jipproduċi interazzjoni bħal din ma' clopidogrel.

Tagħrif inkonsistenti dwar l-implikazzjonijiet klinici ta' din l-interazzjoni farmakokinetika (pharmacokinetic, PK)/farmakodinamika (pharmacodynamic, PD) f'termini ta' kazijiet kardiovaskulari maġġuri ġew rapportati kemm mil-lat ta' studji ta' osservazzjoni u kemm klinici. Bhala prekawzjoni, l-užu fl-istess ħin ta' omeprazole jew esomeprazole għandu jiġi skorraġit (ara sezzjoni 4.4).

Ġie osservat li b'pantoprazole jew lansoprazole t-tnaqqis fl-espożizzjoni tal-metabolit mhuwiex daqshekk spikkat.

Waqt kura fl-istess ħin b'pantoprazole 80 mg darba kuljum, il-konċentrazzjonijiet fil-plazma tal-metabolit attiv tnaqqus b'20 % (id-doża ta' kkargar) u b'14 % (id-doża ta' manteniment). Dan kien assoċjat b'tnaqqis fl-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-plejtlits b'15 % u b'11 % rispettivament. Dawn ir-riżultati jindikaw li clopidogrel jista' jingħata flimkien ma' pantoprazole.

Mhemmx evidenza li prodotti medicinali oħra li jnaqqsu l-aċidu mill-istonku bħal imblokkaturi ta' H2 (ħlief cimetidine li hu impeditur ta' CYP2C19) jew antaċċidi jinterferixxu mal-attività kontra l-plejlets ta' clopidogrel.

Prodotti medicinali oħrajn: Ghadd ta' studji klinici oħra bi clopidogrel u prodotti medicinali oħra li nghataw flimkien sabiex tigħi mistħarrġa l-possibilità ta' interazzjoni farmakodinamiċi u farmakokinetici. Ma ġewx osservati interazzjoni farmakodinamiċi li kienu klinikament sinifikanti meta colpidogrel ingħata flimkien ma' atenolol u nifedipine.,

Barra minn hekk, l-attività farmakodinamika ta' clopidogrel ma ġietx influwenzata b'mod sinifikanti mit-tehid kongunt ma phenobarbital, cimetidine, jew oestrogen.

Il-farmakokinetici ta' digoxin jew theophylline ma ġewx modifikati bl-amministrazzjoni flimkien ma' clopidogrel. Antaċċidi ma mmodifikawx kemm ġie assorbit clopidogrel.

Tagħrif mill-istudju CAPRIE jindika li phenytoin u tolbutamide li jiġu mmetabolizzati minn CYP2C9 jistgħu jiġi amminsitrati flimkien ma' clopidogrel b'mod sikur.

Apparti mill-informazzjoni dwar l-interazzjoni ta' prodotti medicinali specifici kif spjegat qabel, ma sarux studji dwar l-interazzjoni ta' clopidogrel ma' xi prodotti medicinali li s-soltu jingħataw lill-pazjenti li jkollhom mard aterotrombotiku. Madankollu, pazjenti li dahlu fi studji klinici bi clopidogel nghataw diversi prodotti medicinali fl-istess ħin u dawn kienu jinkludu dijuretiċi, beta blockers ACEI, antagonisti tal-kalċju, sustanzi li jbaxxu l-kolesterol, vażodilatatori koronarij, sustanzi kontra d-dījabete (li jinkludu l-insulina), sustanzi antiepilettici, u antagonisti GPIIb/IIIa mingħajr ma kien hemm evidenza ta' interazzjoni avversi klinikament sinifikanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġi

Tqala

Billi m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-espożizzjoni għal clopidogrel waqt it-tqala, aħjar li bħala prekawzjoni clopidogrel ma jintużax waqt it-tqala.

Studji fuq il-bhejjem ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu, ħlas jew žvilupp wara t-tweld (ara sezzjoni 5.3).

Treddiġ

Mħux magħruf jekk clopidogrel jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem urew li clopidogrel jiġi eliminat fil-ħalib tal-omm. Bħala miżura prekawzjonarja, it-treddiġ m'għandux jitkompla waqt it-trattament b'Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Fertility

Studji fl-annimali ma wrewx li clopidogrel għandu xi effett fuq il-fertility.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Clopidogrel m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Clopidogrel gie evalwat għas-sigurtà f'aktar minn 44,000 pazjent li pparteċipaw fi studji kliniči, li kienu jinkludu aktar minn 12,000 pazjent trattati għal sena jew aktar. In generali, clopidogrel 75 mg/jum kien jikkompara ma' ASA 325 mg/jum f'CAPRIE irrispettivav mill-età, sess u razza. Ir-reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti li ntwerew fl-istudji CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT u ACTIVE-A huma diskussi hawn taħbi. Minbarra l-esperjenza tal-istudji kliniči, reazzjonijiet avversi ġew ukoll rapportati b'mod spontaneju.

Il-fsada hija r-reazzjoni l-aktar komuni li għid rapportata kemm fl-istudji kliniči kif ukoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq meta l-aktar li għid rapportata kien fl-ewwel xahar ta' trattament.

F'CAPRIE, f'pazjenti li nghataw jew clopidogrel jew ASA, l-inċidenza globali ta' kull tip ta' emorragija kienet ta' 9.3 %. L-inċidenza ta' kaži severi kienet simili għal clopidogrel u għal ASA.

F'CURE, ma kienx hemm eċċessi ta' emorragiji maġġuri b'clopidogrel miżjud ma' ASA fis-7 ijiem wara operazzjoni ta' trapjant ta' bajpass koronarju f'pazjenti li waqqfu t-terapija aktar minn 5 ijiem qabel l-intervent kirurġiku. F'pazjenti li baqgħu jieħdu t-trattament fil-ħamest ijiem ta' qabel l-intervent kirurġiku tal-bajpass, ir-rata ta' kažijiet kienet ta' 9.6 għal clopidogrel miżjud ma'ASA, u 6.3% għal placebo miżjud ma' ASA.

F'CLARITY, kien hemm żieda globali ta' emorragija fil-grupp ta' clopidogrel miżjud ma' ASA vs. Il-grupp tal-plaċebo miżjud ma' ASA. L-inċidenza ta' emorragija maġġuri kienet simili bejn il-gruppi. Dan kien konsistenti fil-firxa ta' sottogruppi ta' pazjenti miġbura skont linja baži ta' karakteristiċi u t-tip ta' terapija fibrinolitika jew bil-heparin.

F'COMMIT, ir-rata globali ta' emorragija maġġura mhux ċelebrali jew emorragija cerebrali kienet baxxa u simili fiż-żewġ gruppi.

F'ACTIVE-A, ir-rata ta' fsada qawwija kienet ikbar fil-grupp clopidogrel + ASA milli fil-grupp plaċebo + ASA (6.7 % kontra 4.3 %). Fiż-żewġ gruppi, l-aktar fsada qawwija nstabbar barra mill-kranju (5.3 % fil-grupp clopidogrel + ASA; 3.5% fil-grupp plaċebo +ASA), l-aktar mill-passaġġ gastrointestinali (3.5% kontra 1.8%). Kien hemm iżjed fsada ġewwa l-kranju fil-grupp ta' kura clopidogrel + ASA meta mqabbel mal-grupp plaċebo + ASA (1.4% kontra 0.8%, rispettivav). Ma

kien hemm ebda differenza statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi fir-rata ta' fsada li twassal ghall-mewt (1.1% fil-grupp clopidogrel + ASA u 0.7% fil-grupp plaċebo +ASA) u fir-rata ta' puplesija emorraġika (0.8% u 0.6%, rispettivament).

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li seħħew waqt l-istudji kliniči jew li gew rapportati b'mod spontaneju huma mniżzlin fit-tabella hawn taħt. Il-frekwenza tagħhom hi definita skont dawn il-konvenzjonijiet: komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux magħruf
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenja, lewkopenja, esinofilja	Newtropenja, li jinkludi newtropenja severa	Purpura trombocitopenikatrombotika (thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenja, agranuloċitosi, tromboċitopenja severa, emofilja A akwiżita, granuloċitopenja, anemija
Disturbi fis-sistema immuni				Mard minn seru barrani, reazzjonijiet anafilattojdi, reazzjoni ta' sensitività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta' thienopyridines (bhal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4)*
Disturbi psikjatriċi				Alluċinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuža		Emorragija intrakranjali (gew rapportati xi kaži b'eżitu fatali), u ġiġi ta' ras, paraesthesia, sturdament		Tibdil fit-togħma
Disturbi fl-ghajnejn		Fsada fl-ghajnejn (konġuntivali, okulari, retinali)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertigini	

Sistema tal-Klassifika tal-Organî	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux magħruf
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorragija serja, Emorragija ta' ferita minn operazzjoni, vaskulite, pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi			Emorragija fil-passaġġ respiratorju (emoptassi, emorragija pulmonari), bronkospażmu, pnevmonite interstiziali, pnevmonja eosinofilika
Disturbi gastrointestinali	Emorragija gastrointestinali, dijarea, uġiġħ addominali, dispepsja	Ulċera gastrika u ulċera duwodenali, gastrite, remettar, tqalligh, stitikezza, gass	Emorragija retroperitoneali	Emorragija gastrointestinali u retroperitoneali b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (li jinkludi kolite ulcerativa jew limfocitika), stomatite
Disturbi fil-fwied u l-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied anormali
Disturbi tal-ġilda u fit-tessuti ta' taħbi il-ġilda	Tbengħil	Raxx, ħakk, fsada tal-ġilda (purpura)		Dermatite bl-infafet (nekrolisi tossika tal-epidermide, Sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), anġjoedema, sindromu ta' sensittività eċċessiva kkawżat mill-mediciċina, raxx kkawżat mill-mediciċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS), raxx eritematsi jew bil-qoxra, urtikarja, ekżema, lichen planus
Disturbi muskolu-skeletriċi, tessut konnettiv u fl-ghadim				Emorragija muskolu-skeletrika (emartrosi), artrite, artralgja, majalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulonefrite, żieda tal-kreatinina fid-demm
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Emorragija fis-sit tat-titqib			Deni
Investigazzjonijiet		Il-hin biex jaqgħad id-demm imtawwal, l-ġhadd ta' newtrofili mnaqqas, l-ġhadd ta' plejleta		

Sistema tal-Klassifikation tal-Organ	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux magħruf
		imnaqqas		

* Informazzjoni li għandha x'taqsam ma' clopidogrel b'frekwenza "mhux magħrufa".

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-sahħha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendix V.

4.9 Doža eċċessiva

Doža eċċessiva ta' clopidogrel tista' twassal għal żieda fil-perijodu ta' emorragġja u sessegwentement kumplikazzjonijiet marbuta mal-emorragġja. Terapija xierqa għandha tiġi kkonsiderata jekk emorragġja tiġi osservata.

Ma nstabx antidotu ghall-attività farmakologika ta' clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittieħed azzjoni malajr minħabba li l-hin tal-emorragġja jkun qed jitwal, trasfużjoni ta' plejlets tista' tirriversja l-effetti ta' clopidogrel.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejlets li jeskludu heparin, Kodiċi ATC: B01AC-04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Clopidogrel huwa prodrug, b'wiegħed mill-metaboliti tiegħu ikun impeditur ghall-aggregazzjoni ta' plejlets. Clopidogrel irid jiġi metabolizzat b'enzimi ta' CYP450 biex jipproduċi l-metabolit attiv li jimpedixxi l-aggregazzjoni ta' plejlets. Il-metabolit attiv ta' clopidogrel silettivament jimpedixxi l-irbit ta' adenosine diphosphate(ADP) mar-ricettatur tal-plejlet tiegħu P2Y₁₂ u l-attivazzjoni sussegwenti li ssir permezz ta' ADP tal-kumpless ta' glycoprotein GPIIb/IIIa, li b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni ta' plejlets. Minħabba l-irbit irriversibbli, plejlets esposti huma effettwati ghall-kumplament tal-hajja tagħhom (madwar 7-10 ijiem) u l-irkupru ta' funzjoni normali tal-plejlets sseħħi f'rata konsistenti mar-rendiment tal-plejlets. L-aggregazzjoni ta' plejlets mnebbha b'agonisti li mhumiex ADP hija wkoll impedita bl-imblokkar tal-amplifikazzjoni ta' attivazzjoni ta' plejlets b'ADP rilaxxat.

Minħabba li l-metabolit attiv jigi fformat b'enzimi ta' CYP450, li wħud minn huma polimorfici jew suġġetti għal impediment minn prodotti mediciinali oħra, mhux il-pazjenti kollha ser ikollhom impediment xieraq għal plejlets.

Effetti farmakodinamiċi

Doži ripetuti ta' 75 mg kuljum ipproduċew inibizzjoni sostanzjali tal-aggregazzjoni tal-plejlets indotti minn ADP mill-ewwel ġurnata; dan żied progressivament u lahaq livell fiss bejn Jum 3 u Jum 7. Fi stat fiss, il-livell medju ta' inibizzjoni osservat b'doża ta' 75 mg kuljum kien bejn 40 % u 60 %.

L-aggregazzjoni tal-plejlets u l-hin ta' emorragija reġgħu marru bil-mod ghall-valuri tal-linja baži, generalment fi żmien 5 ijiem wara li kienet twaqqfet il-kura.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel kien evalwati f'5 studji double-blind li involvew 'il fuq minn 88,000 pazjent: fl-istudju CAPRIE, paragun ta' clopidogrel ma' ASA, u fl-istudju CURE, CLARITY, COMMIT u ACTIVE-A kieni mqabblin clopidrogel mal-plaċebo, fejn iż-żewġ prodotti medicinali ngħataw flimkien ma' ASA u terapija oħra li soltu tingħata.

Infart mijokardjali riċenti (MI), puplesija riċenti jew mard periferali stabbilit tal-arterji

L-istudju CAPRIE kien jinkludi 19,185 pazjent b'aterotrombosi li ntweriet permezz ta' infart mijokardjali riċenti (<35 jum), puplesija iskemika riċenti (bejn 7 ijiem u 6 xħur) jew mard stabbilit tal-arterji periferali (peripheral arterial disease (PAD)). Il-pazjenti kieni magħżula b'mod każwali għal clopidogrel 75 mg/jum jew ASA 325 mg/jum, u ġew osservati għal bejn sena u 3 snin. Fis-sottogrupp tal-infart mijokardijaku, il-maġgoranza tal-pazjenti ngħataw ASA għall-ewwel jiem wara infart mijokardijaku akut.

Clopidogrel naqqas b'mod sinifikanti l-inċidenza ta' każijiet iskemici godda (pun) ta' riferiment ikkombinat għal infart mijokardijaku, puplesija iskemika u mewt vaskulari) meta mqabbel ma' ASA. Fl-analizi tal-intenzjoni tal-kura, ġew osservati 939 każ fil-grupp ta' clopidogrel u 1,020 każ ma' ASA (tnaqqis tar-riskju relattiv, relative risk reduction (RRR)) 8.7 %, [95 % CI: 0.2 sa 16.4]; p = 0.045), li jikkorispandi, għal kull 1,000 pazjent trattat għal sentejn, ma' 10 [CI: 0 sa 20] pazjenti oħra li evitaw każ iskemiku ġdid. L-analizi tal-mortalità totali bhala punt sekondarju ta' tmiem, m'uriex xi differenza sinifikanti bejn clopidogrel (5.8 %) u ASA (6.0 %).

F'analizi tas-sottogrupp permezz ta' kundizzjoni kwalifikanti (infart mijokardijaku, puplesija iskemika, u PAD) il-benefiċċju jidher li kien l-akbar (fejn intlaħqet rilevanza statistika b'p=0.003) f'pazjenti li ddahħlu minħabba PAD (speċjalment dawk li kellhom ukoll storja medika ta' infart mijokardijaku) (RRR=23.7%; CI: 8.9 sa 36.2) u aktar dghajnej (mhux differenti b'mod sinifikanti minn ASA) f'pazjenti b'puplesija (RRR = 7.3%; CI: -5.7 sa 18.7 [p=0.258]). F'pazjenti li ddahħlu fil-prova minħabba infart mijokardijaku riċenti bijs, clopidogrel kien numerikament inqas inferjuri, imma mhux statistikem differenti minn ASA. (RRR = -4.0 %; CI: minn -22.5 sa 11.7 [p=0.639]). Barra minn hekk, l-analizi tas-sottogrupp skont l-eta ssuġġerit li s-siwi ta' clopidogrel għal pazjenti li kellhom aktar minn 75 sena kien inqas minn dak osservat f'pazjenti ≤75 sena.

Peress li l-prova CAPRIE ma' kellhiex is-sahħha li tevalwa l-effikaċja ta' sottogruppi individuali, mhux ċar jekk id-differenzi fit-tnejn relattiv fir-riskju bejn kundizzjonijiet kwalifikati differenti humiex vera jew b'kumbinazzjoni.

Sindromu koronarju akut

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent bis-sindromu koronarju akut tas-segment mhux-ST elevat (angina isntabbi jew infart mijokardijaku li mhux mewġa Q), u li seħħew fi żmien 24 siegħa mill-aktar episodju riċenti ta' uġġi fis-sider jew sintomi konsistenti mal-iskemja. Il-pazjenti kieni meħtieġa li jkollhom jew bidliet fl-ECG li kieni kompatibbli ma iskemija ġidha jew enżimi kardijaċi elevati jew troponin I jew T għall-inqas sa darbtejn l-ogħla livell tan-normal. Il-pazjenti kienu każwalment magħżula għal clopidogrel (b'doża tal-bidu ta' 300 mg segwita b'75 mg/jum, N=6,259) jew plaċebo (N=6,303), li t-tnejn ingħataw flimkien ma' ASA (75-325 mg darba kuljum) u terapiji standard oħra. Il-pazjenti kieni trattati sa sena. F'CURE, 823 (6.6 %) pazjent ingħataw terapija ta' antagonist għar-riċettatur GPIIb/IIIa fl-istess hin. Ingħataw heparins lil aktar minn 90% tal-pazjenti u r-rata relattiva ta' emorragija bejn clopidogrel u plaċebo ma gietx affettwata b'mod sinifikanti bit-terapija ta' heparin li nghatnat fl-istess hin.

L-ghadd ta' pazjenti li ghaddew mill-punt ta' riferiment primarju tat-tmiem [mewt kardjavaskulari (CV), infart mijokardijaku (MI), jew puplesija] kien 582 (9.3 %) fil-grupp trattat b'clopidogrel u 719

(11.4 %) fil-grupp trattat bi plačebo, tnaqqis ta' 20% fir-risku relattiv (95 % CI ta' 10%-28%; p=0.00009) ghall-grupp ittrattat b'clopidogrel (tnaqqis fir-risku relattiv ta' 17% f'pazjenti li kienu trattati b'mod konservattiv, 29 % meta kellhom angoplastija koronarja transluminali perkutana (PTCA) bi stent jew mingħajru u 10 % meta kellhom trapjant ta' bajpass f'arterja koronarja (CABG)). Każijiet kardiovaskulari ġonna (punt aħħari ta' riferiment primarju) kien evitati, bi tnaqqis fir-risku relattiv ta' 22% (CI: 8.6, 33.4), 32 % (CI: 12.8, 46.4), 4 % (CI: -26.9, 26.7), 6 % (CI: -33.5, 34.3) u 14 % (CI: -31.6, 44.2), waqt l-intervalli ta' studju ta' 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 u 9-12 xhur, rispettivament. Għalhekk, wara 3 xhur ta' trattament, is-siwi osservat fil-grupp ta' clopidogrel + ASA ma kibix iż-żejjed, filwaqt li r-riskju ta' emorragja ppersista (ara sezzjoni 4.4).

L-użu ta' clopidogrel fi CURE kien assoċjat ma' tnaqqis fil-bżonn ta' terapija trombolitika (RRR=43.3; CI: 24.3 %, 57.5 %) u impedituri ta' GPIIb/IIIa (RRR=18.2 %; CI: 6.5 %, 28.3 %).

L-ghadd ta' pazjenti li kellhom punt ta' riferiment aħħari ko-primarju (mewt CV, MI, puplesija jew iskemja refrattorja) kien 1,035 (16.5 %) fil-grupp ittrattat bi clopidogrel u 1,187 (18.8 %) fil-grupp ittrattat bi plačebo, tnaqqis ta' 14 % fir-risku relattiv (95% CI of 6 %-2 %, p=0.0005) ghall-grupp ittrattat bi clopidogrel. Dan il-benefiċċju gie l-iktar mit-tnejha li kien statistikament sinifikanti ta' l-inċidenza ta' MI [287 (4.6 %) fil-grupp ittrattat bi clopidogrel u 363 (5.8 %) fil-grupp ittrattat bi plačebo]. Ma ġiex osservat effett fuq ir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jerġgħu jiddahħlu l-isptar ghall-angina instabbi.

Ir-riżultati miksuba f'popolazjonijiet differenti (eż. angina instabbi jew MI ta' mewġa mhux Q, minn livelli baxxa sa għolja ta' riskju, dijabete, il-htiega ta' rivaskularizzazzjoni, età, generu sesswali, eċċ.) kienu konsistenti mar-riżultati tal-analizi primarja. B'mod partikulari, f'analizi post-hoc f'2,172 pazjent (17 % tal-popolazzjoni totali ta' CURE) li kellhom stent impoġġġja (Stent-CURE), id-dejta wriet li clopidogrel imqabbel ma' plačebo, wera RRR sinifikanti ta' 26.2 % favur clopidogrel għal punt ko-primarju aħħari ta' riferiment ta' tmiem (mewt CV, MI, puplesija) u wkoll RRR sinifikanti ta' 23.9 % għat-tieni punt ko-primarju aħħari ta' riferiment (mewt CV, MI, puplesija jew iskemja rifrattorja). Barra dan, il-profil tas-sigurtà ta' clopidogrel f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti ma qajjimx thassib partikulari. Għalhekk, ir-riżultati minn tħim il-parti sekondarja tas-sottosett huma konformi mar-riżultati globali tal-provi.

Il-benefiċċji osservat bi clopidogrel kienu indipendent minn terapiji kardiovaskulari ohra akuti u fuq perijodu ta' żmien twil (bħal heparin/LMWH, antagonisti GPIIb/IIIa, prodotti mediciinali li jbaxxu l-lipidi, imblokkaturi beta, u impedituri ACE). L-effikaċċja ta' clopidogrel kienet osservata b'mod indipendent mid-doża ta' ASA (75-325 mg darba kuljum).

F'pazjenti b'MI akut bis-segment elevat, is-sigurtà u l-effikaċċja ta' clopidogel gew evalwati f'2 studji każwali, ikkontrollati bi plačebo u double-blind, CLARITY u COMMIT.

Il-prova CLARITY kienet tinkludi 3,491 pazjent li dahlu fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardijaku b'ST elevat, fejn kien ippjanat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti ngħataw clopidogrel (300 mg bhala doża inizjali, segwita b'75 mg/day, n=1,752) jew plačebo (n=1,739), it-tnejn flimkien ma' ASA (150 sa 325 mg bhala doża inizjali, segwiti b'75 sa 162 mg/jum), sustanza fibrinolitika u, meta kien meħtieg, heparin. Il-pazjenti ġew osservati għal 30 jum. Il-punt primarju ta' riferiment aħħari kien il-każ ta' arterja mtappna relatata ma' infart qabel mal-pazjent kien licenzjat biex joħroġ mill-isptar, jew mewt jew MI rikorrenti qabel l-angjografija koronarja. Għal pazjenti li ma sarit ilhomx l-angjografija, il-punt aħħari principali kien mewt jew infart mijokardjali mat-8 jum jew meta l-pazjent kien licenzjat li seta' joħroġ mill-isptar. Il-popolazzjoni ta' pazjenti kienu jinkludu 19.7 % nisa u 29.2 % pazjenti \geq 65 years. B'kolloks total ta' 99.7 % pazjenti rċevew fibrinolitiċi (specifiċi għal fibrin: 68.7 %, mhux specifiċi għal fibrin: 31.1 %), 89.5 % heparin, 78.7 % imblokkaturi beta, 54.7 % impedituri ACE u 63 % statins.

Hmistax fil-mija (15.0 %) tal-pazjenti fil-grupp clopidogrel u 21.7 % fil-grupp tal-plačebo laħqu l-punt principali aħħari, li jirrapreżenta tnaqqis assolut ta' 6.7 % u 36 % ta' tnaqqis probabbli favur clopidogrel (95 % CI: 24, 47 %; p < 0.001), relatav principally għal tnaqqis fis-sadd tal-arterji assoċjati mal-infart. Dan il-benefiċċju kien konsistenti fis-sottogruppi specifiċati minn qabel li

jinkludu l-età u l-generu sesswali tal-pazjent, il-lok tal-infart u t-tip ta' sustanza fibrinolitika hew heparin użat.

L-ghamla faktorjali 2x2 tal-prova COMMIT inkludiet 45,852 pazjent li dahlu di żmien 24 siegħa mill-hin li bdew is-sintomi suspettużi ta' MI b'abnormalitajiet fl-ECG suġestivi t'hekk (i.e. ST elevat, ST imniżżej jew bundle-branch block tax-xellug). Il-pazjenti nghataw clopidogrel (75 mg/jum, n=22,961) jew il-plaċebo (n=22,891), flimkien ma' ASA (162 mg/jum), għal 28 jum jew sakemm ġew illiċenzjati mill-isptar.

Iż-żewġ punti ahharin principali ta' riferiment kienu l-mewt minn kwalunkwe kawża u l-ewwel darba li jseħħ infart ieħor, puplesija jew mewt. Il-popolazzjoni kienet tħalli 27.8 % nisa, 58.4 % pazjenti \geq 60 sena (26 % \geq 70 sena) u 54.5 % pazjenti li rċevew fibrinolitiċi.

Clopidogrel naqqas b'mod sinifikanti r-riskju relativ tal-mewt minn kwalunkwe kawża b'7 % ($p=0.029$), u r-risku relativ tal-kombinazzjoni tal-infart mill-ġdid, puplesija jew mewt b'9 % ($p=0.002$), li jirrappreżenta tnaqqis assolut ta' 0.5 % u 0.9 %, rispettivament. Dan il-benefiċċju kien konsistenti meta wieħed iqies l-età, il-generu sesswali, il-kura bi jew mingħajr fibrinolitiċi u kien osservat kmieni sa minn 24 siegħa.

Fibrillazzjoni atrijali

L-istudji ACTIVE-W u ACTIVE-A, studji separati fil-programm ACTIVE, kellhom fihom pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali (AF) li kellhom ghallinqas fattur wieħed ta' riskju għal avvenimenti vaskulari. Skont il-kriterju ta' registrar, it-tobba rregistraw pazjenti f'ACTIVE-W jekk kienet kapaċi jirċievu t-terapija ta' kontra l-vitamina K (VKA) (bhal warfarin). L-istudju ACTIVE-A kelliu pazjenti li ma setgħux jirċievu t-terapija VKA jew ghax ma kienx possibbli jew ghax ma riedux jirċievu l-kura.

L-istudju ACTIVE-W wera li l-kura bil-mediċini kontra l-vitamina K kienet aktar effiċċenti milli b'clopidogrel u ASA.

L-istudju ACTIVE-A (N=7,554), kien wieħed ikkontrollat bil-plaċebo, magħmul f'postijiet varji, double-blind u randomized u li qabel clopidogrel 75 mg/day + ASA (N=3,772) ma' plaċebo + ASA (N=3,782). Id-doża rrakkomandata ta' ASA kienet ta' 75 sa 100 mg/day. Il-pazjenti ġew ikkurati sa 5 snin.

Il-pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħżula fil-programm ACTIVE kien dawk li pprezentaw b'fibrillazzjoni atrijali (AF) ddokumentata, jiġifieri jew AF permanenti jew li fl-ahħar 6 xhur kellhom ghallinqas żewġ episodji ta' AF li tiġi u tmur u li ghallinqas kellhom wieħed minn dawn il-fatturi ta' riskju li ġejjin: età \geq 75 sena jew età bejn 55 sa 74 sena u jew id-dijabete mellitus fejn ikun hemm il-bżonn tat-terapija bil-mediċini jew passat mediku ta' MI ddokumentat jew mard tal-arterji koronarji ddokumentat; ikkurat/a ghall-ipertensjoni sistemika; passat mediku ta' puplesija, attakk iskemiku mhux permanenti (TIA) jew embolu sistemiku li ma jkun fis-CNS; tnaqqis fil-funzjoni tal-ventriklu tax-xellug bil-pozzjon tal-hruġ mill-ventriklu tax-xellug < 45 %; jew mard vaskulari periferiku ddokumentat. Il-medja tal-valur CHADS₂ kien ta' 2.0 (marġni ta' 0-6).

Il-kriterji principali sabiex pazjent ikun eskluż kienu mard minn ulċera peptika ddokumentata f'dawn l-ahħar 6 xhur; emoragijsa intracerebrali preċedenti; tromboċitopinja sinifikanti (ghadd tal-plejtlits $< 50 \times 10^9/l$); il-bżonn ta' clopidogrel jew antikoagulanti orali (OAC); jew intolleranza għal xi wieħed miż-żewġ sustanzi.

Tlieta u sebghin fil-mija (73 %) tal-pazjenti li ġew irregistratori fl-istudju ACTIVE-A ma kinux kapaċi jieħdu l-VKA minħabba l-evalwazzjoni tat-tobba, in-nuqqas ta' kapacità li joqghodu għall-monitorġġ tal-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali), kellhom tendenza li jaqgħu jew li jweġġgħu rashom jew xi riskju spċificu ta' fsada; għal 26 % tal-pazjenti, id-deċiżjoni tat-tobba kienet bbażata fuq il-fatt li l-pazjent ma riedx jieħu l-VKA.

Mill-pazjenti kollha, 41.8 % kienu nisa. L-età medja kienet ta' 71 sena, 41.6 % tal-pazjenti kellhom ≥ 75 sena. Kien hemm 23.0 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievi l-antiarritmiċi, 52.1 % l-beta-blokkanti, 54.6 % l-inibituri ACE u 25.4 % l-istatins.

In-numru ta' pazjenti li laħqu l-indikatur ewljeni (iż-żmien sakemm isseħħi l-ewwel puplesija, MI, emboliżmu sistemiku mhux fis-CNS jew mewt minn kawża vaskulari) kien ta' 832 (22.1%) fil-grupp ikkurat b'clopidogrel + ASA u 924 (24.4%) fil-grupp plačebo + ASA (tnaqqis relativ fir-riskju ta' 11.1%; 95% CI ta' 2.4% sa 19.1%; p=0.013), l-iżjed minhabba t-tnaqqis kbir fl-inċidenza ta' puplesiji. Puplesiji seħħew f'296 (7.8%) pazjent li kienu qed jirċievu clopidogrel + ASA u f'408 (10.8%) pazjenti li kienu qed jirċievu plačebo + ASA (tnaqqis relativ fir-riskju, 28.4%; 95% CI, 16.8% sa 38.3%; p=0.00001).

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju b'doži li jibqgħu jogħlew u li sar f'86 tarbija tat-tweliż jew tfal ċkejknin sa 24 xahar ta' età fir-riskju ta' tromboži (PICOLEO), clopidogrel ġie evalwat f'doži konsekutivi ta' 0.01, 0.1 o 0.2 mg/kg fit-trabi tat-tweliż u fit-tfal ċkejknin u 0.15 mg/kg fit-trabi tat-tweliż biss. B'doža ta' 0.2 mg/kg kien hemm medja perċentwali ta' inibizzjoni ta' 49.3% (5 µM ta' aggregazzjoni tal-plejtits ikkaġunat mill-ADP) li huwa simili għal dak ta' adulti li jieħdu 75 mg/ġurnata ta' clopidogrel.

Fi studju magħmul b'mod arbitrarju, b'grupp parallel u *double-blind* (CLARINET), 906 pazjenti pedjatriċi (trabi tat-tweliż u tfal ċkejknin) b'mard tal-qalb kongenitali ċjanotiku u meħġjuna b'devjazzjoni kirurgika ta' arterja sistemika għal dik pulmonarja, ġew mogħtija b'mod arbitrarju clopidogrel 0.2 mg/kg (n=467) jew plačebo (n=439) flimkien ma' terapija konkōmitanti ta' rutina sakemm kien hemm il-bżonn ta' kirurgija tat-tieni fażi. Iż-żmien medju bejn id-devjazzjoni kirurgika ta' ghajjnuna u l-ewwel għotja tal-prodott medicinali taħt stendu kien ta' 20 ġurnata. Madwar 88 % tal-pazjenti rċevel fl-istess hin ASA (b'varjazzjoni minn 1 sa 23 mg/kg/jum). Ma kien hemm ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi fil-varjetà ta' rizultati finni primarji ta' mewt, tromboži tad-devjazzjoni kirurgika jew intervent tat-tip kardijaku sa qabel l-età ta' 120 ġurnata wara avvenimenti li kien ikkunsidrat ta' natura trombotika (89 [19.1%] ghall-grupp ta' clopidogrel u 90 [20.5%] ghall-grupp tal-plačebo) (ara sezzjoni 4.2). Fiż-żewġ gruppi ta' clopidogrel u plačebo, il-fsada kienet l-aktar reazzjoni avversa li giet irrapportata b'mod frekwenti; madankollu ma kien hemm ebda differenza bejn iż-żewġ gruppi fir-rata ta' fsada. Bħala tkomplija tal-istudju biex tiġi studjata s-sigurtà fit-tul, 26 pazjent li kellhom età ta' sena u bid-devjazzjoni kirurgika ghada f'posta, irċevel clopidogrel sa 18-il xahar ta' età. Ma dehrux kwiṣiżjoni jiet godda ta' sigurtà f'dan l-istudju ta' tkomplija fit-tul.

L-istudji CLARINET u PICOLEO saru bl-użu ta' soluzzjoni kostitwita ta' clopidogrel. F'studju ta' bijoddisponibbiltà relativa fl-adulti, intwera li fis-soluzzjoni kostitwita ta' clopidogrel, il-metabolit principali ta' cirkolazzjoni (inattiv) għandu firxa simili u rata ta' assorbiment fit aktar għolja meta mqabbel mal-pillola awtorizzata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara doža orali waħda u ripetuta ta' 75 mg kuljum, clopidogrel kien assorbit malajr b'rata mghaż-ġġla. L-ogħla livelli medji ta' clopidogrel mhux mibdul fil-plażma (madwar 2.2-2.5 ng/ml wara doža orali waħda ta' 75 mg) seħħew madwar 45 minuti wara d-doža. L-assorbiment huwa mill-inqas ta' 50 %, skont l-eliminazzjoni fl-urina tal-metaboliti ta' clopidogrel.

Distribuzzjoni

Clopidogrel u l-metabolit (mhux attiv) cirkolanti prinċipali jinrabtu b'mod riversibbli *in vitro* mal-proteini umani tal-plażma (98% u 94% rispettivament). L-irbit mhux saturabbli *in vitro* fuq medda shiha ta' konċentrazzjonijiet.

Bijotrasformazzjoni

Clopidogrel huwa metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied. In vitro u in vivo, clopidogrel jiġi metabolizzat f'żewġ passaġġi metabolici ewlenin: wieħed permezz ta' esterases u li jwassal ghall-idrolisi fid-derivat mhux attiv ta' carboxylic acid (85% ta' metaboliti ċirkolanti), u l-passaġġ l-ieħor li jsir permezz ta' cytochromes multipli ta' P450. Clopidogrel huwa l-ewwel metabolizzat għal metabolit intermedjarju ta' 2-oxo-clopidogrel. Metabolizmu sussegwenti tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel jirriżulta fil-formazzjoni tal-metabolit attiv, derivat ta' thiol ta' clopidogrel. Il-passaġġ metaboliku in vitro jsir permezz ta' CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 u CYP2B6. Il-metabolit attiv ta' thiol li jkun ġie iżolat in vitro, jinrabat malajr u b'mod riversibbli mar-riċettaturi tal-plejlets, u b'hekk jimpidixxi aggregazzjoni ta' plejlets.

C_{max} tal-metabolit attiv huwa d-doppju wara doža qawwija inizjali waħda ta' 300 mg clopidogrel kif ukoll wara erbat ijiem ta' doža ta' manteniment ta' 75 mg. C_{max} iseħħ madwar 30 sa 60 minuta wara doža.

Eliminazzjoni

Wara doža orali ta' clopidogel tikkettat b'¹⁴C fil-bniedem, madwar 50 % kien eliminat fl-awrina u madwar 46 % fl-ippurgar fl-intervall ta' 120 siegħa wara d-dožagg. Wara doža waħda meħuda mill-halq ta' 75 mg, clopidogrel għandu half-life ta' madwar 6 sīghat. Il-half-life ta' eliminazzjoni tal-metabolit (mhux attiv) ċirkolanti kien ta' 8 sīghat wara amministrazzjoni waħda u ripetuta.

Farmakoġenetika

CYP2C19 huwa involut fil-formazzjoni kemm tal-metabolit attiv kif ukoll tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel. L-effetti kemm farmakokinetiči kif ukoll dawk kontra l-plejtlits tal-metabolit attiv ta' clopidogrel, kif imkejla b'analizi *ex vivo* tal-aggregazzjoni tal-plejtlis, jinbidlu skont il-ġenotip ta' CYP2C19.

L-allel CYP2C19*1 jikkorrispondi ma' metabolizmu kompletament funzjonali filwaqt li l-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 mhumiex funzjonali. L-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jghoddu għall-maġgoranza tal-alleli b'funzjoni mnaqqsa fil-Kawasaki u 99% f'metabolizzaturi dghajfa Asjatichi. Alleli oħra assoċjati ma' metabolizmu assenti jew imnaqqas huma anqas frekwenti u jinkludu CYP2C19*4, *5, *6, *7, u *8. Persuna li hija metabolizzatur dghajnejf ikollha żewġ alleli b'telf tal-funzjoni kif definit hawn fuq. Frekwenzi ppubblikati għall-ġenotipi ta' metabolizzaturi dghajfa ta' CYP2C19 huma madwar 2% għall-Kawasaki, 4% għas-Suwed u 14% għaċ-Ċiniżi. Testijiet li jidtentifikaw il-ġenotip ta' CYP2C19 f'pazjent huma dispomboli.

Studju tat-tip *crossover* f'40 suggett f'sahħtu, 10 f'kull wieħed mill-erba' grupp ta' metabolizzaturi ta' CYP2C19 (estremament ingħażżeġ, estensiv, intermedju u dghajjef), evalwa r-rispons farmakokinetiku u dak kontra l-plejtlits b'300 mg segwita b'75 mg/jum u 600 mg segwita b'150 mg/jum, kull wieħed għal total ta' 5 ijiem (livell fiss). Ma ġew osservati l-ebda differenzi sostanzjali fl-espożizzjoni tal-metabolit attiv u l-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (IPA) bejn metabolizzaturi estremament mgħaġġla, estensivi u intermedji. Fil-metabolizzaturi dghajfa, l-espożizzjoni tal-metabolit attiv tnaqqset b'63-71% meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi. Wara s-sistema ta' dožagg ta' 300 mg/75 mg, ir-risponsi kontra l-plejtlits tnaqqsu fil-metabolizzaturi dghajfa b'IPA medja (5 μM ADP) ta' 24% (24 siegħa) u 37% (Jum 5) meta mqabbel ma' IPA ta' 39% (24 siegħa) u 58% (Jum 5) fil-metabolizzaturi estensivi u 37% (24 siegħa) u 60% (Jum 5) fil-metabolizzaturi intermedji. Meta l-metabolizzaturi dghajfa rċevew is-sistema ta' dožagg ta' 600 mg/150 mg, l-espożizzjoni tal-metabolit attiv kienet akbar milli bis-sistema ta' dožagg ta' 300 mg/75 mg. Barra minn hekk, IPA kienet ta' 32% (24 siegħa) u 61% (Jum 5), u dawn kienu akbar milli fil-metabolizzaturi dghajfa li rċevew is-sistema ta' dožagg ta' 300 mg/75 mg, u simili għall-gruppi ta' metabolizzaturi l-ohra ta' CYP2C19 li rċevew is-sistema ta' dožagg ta' 300 mg/75 mg. Sistema ta' dožagg adattata għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti ma' għietx stabilita fi provi kliniči.

Konsistenti ma' dawn ir-riżultati, f'meta-analizi li inkludiet 6 studji ta' 335 suġġett ikkurat b'clopidogrel f'livell fiss, ġie muri li l-espożizzjoni tal-metabolit attiv tnaqqas b'28% għall-metabolizzaturi intermedji, u 72% għall-metabolizzaturi dghajfa filwaqt li l-inibizzjoni tal-

aggregazzjoni tal-plejtlits ($5 \mu\text{M}$ ADP) tnaqqset b'differenzi fl-IPA ta' 5.9% u 21.4% rispettivament, meta mqabbel ma' metabolizzaturi estensivi.

L-influwenza tal-ġenotip CYP2C19 fuq l-effetti kliniči f'pazjentikkurati bi clopidogrel ma gietx evalwata f'provi prospettivi, *randomised* u kkontrollati. Saru numru ta' analizijiet retrospektivi; madanakollu, sabiex jiġi evalwat dan l-effett f'pazjenti kkurati bi clopidogrel li għandhom riżultat tal-ġenotip: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), u ACTIVE-A (n=601), kif ukoll numru ta' studji ko-orti ppubblikati.

Fi TRITON-TIMI 38 u 3 mill-istudji ko-orti (Collet, Sibbing, Giusti) il-grupp imħallat ta' pazjenti li kienu metabolizzaturi intermedji jew dghajfa kellhom rata oħla ta' avvenimenti kardjavaskulari (mewt, infart mijokardijaku u puplesija) jew trombozi minn stent meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi.

F'CHARISMA u studju ko-ort wieħed (Simon), rata oħla ta' avvenimenti giet osservata biss fil-metabolizzaturi dghajfa meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi.

Fi CURE, CLARITY, ACTIVE-A u wieħed mill-istudji ko-orti (Trenk), ma giet osservata l-ebda żieda fir-rata ta' avvenimenti bbażata fuq l-status tal-metabolizzatur.

L-ebda minn dawn l-analizijiet ma kellhom daqs adattat biex jiġu nnutati differenzi fl-effett f'metabolizzaturi dghajfa.

Popolazzjonijiet specjali

Il-farmakokinetici tal-metabolit attiv ta' clopidogrel mhumiex magħrufa f'dawn il-popolazzjonijiet specjali.

Indeboliment tal-kliewi

Wara doži ripetuti ta' 75 mg clopidogrel kuljum, f'individwi b'mard tal-kliewi sever (tnehħija tal-kreatinina minn 5 sa 15 ml/min) l-inibizzjoni ghall-aggregazzjoni ta' plejlets indott mill-ADP kien aktar baxx (25 %) minn dak osservat f'individwi b'sahħithom, madanakollu, it-titwil fiż-żmien ta' hin ta' emorragji kien simili għal dak osservat f'individwi b'sahħithom li kien qed jirċievu 75 mg clopidogrel kuljum.. Barra minn hekk, it-tolleranza klinika kienet tajba fil-pazjenti kollha.

Indeboliment tal-fwied

Wara doži ripetuti ta' 75 mg ta' clopidogrel kuljum għal 10 ijiem f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever, l-impediment ta' aggregazzjoni ta' plejlets mnebbha mill-ADP kienet simili għal dik osservata f'individwi b'sahħithom. Il-hin medju ta' tidwim ta' emorragji kien ukoll simili fiż-żewġ gruppi.

Razza

Il-prevalenza ta' alleli ta' CYP2C19 li jirriżultaw f'metabolizmu intermedjarju u dghajjef ta' CYP2C19 iwarja skont ir-razza/etniċità (ara Farmakoġenetika). Skont il-letteratura medika, hemm biss tagħrif ristrett dwar il-popolazzjonijiet Azjatiċi sabiex wieħed ikun jista' jassessja l-implikazzjoni klinika miksuba tal-ġenotip ta' dan is-CYP f'każijiet kliniči.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Waqt studji mhux kliniči fil-firien u l-babwini, l-aktar effetti frekwenti osservati kienu bidliet fil-fwied. Dawn seħħew f'doži li jirrapreżentaw mill-inqas 25 darba l-espożizzjoni osservata fil-bniedem li nghataw doża klinika ta' 75 mg/kuljum u kienu bħala konsegwenza ta' effett fuq l-enżimi metabolizzanti fil-fwied. Ma għix osservat effett fuq l-enżimi metabolizzanti tal-fwied li kienu jingħataw clopidogrel fid-doża terapewtika fil-bniedem.

F'doži għoljin ħafna, giet irrapurtata tollerabilità baxxa fl-istonku (gastrite, erozjonijiet gastrici u/jew rimettar) ta' clopidogrel fil-firien u l-babwini.

Ma kienx hemm evidenza ta' riskju ta' kanċer meta clopidrogel ingħata għal 78 ġimħa lil ġrieden u 104 ġimħa lil firien meta nghataw doži sa 77 mg/kg kuljum (li jirrapreżenta tal-anqas 25 darba l-espozizzjoni osservata fil-bniedem li kienu qed jingħataw doża klinika ta' 75 mg/kuljum).

Clopidogrel gie ttestjat fuq firxa ta' studji *in vitro* u *in vivo* dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni, u ma wriex attivită̄ tossika fuq il-ġeni.

Clopidogrel ntweri li ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità tal-firien irġiel u nisa u ma kellux effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva la fil-firien u lanqas fil-fniek. Meta clopidrogel ingħata lil firien li kienu qed ireddgħu, dan ikkawża dewmien żgħir fl-iżbilupp ta' trabi. Studji farmakokinetici specifiċi li saru b'clopidrogel radjutikkettat urew li s-sustanza oriġinali jew il-metaboliti tagħha jiġu eliminati fil-ħalib. Konsegwentement, ma jistax jigi eskluż effett dirett (fkit tossicità), jew effett indirett (ma jintgħemix tajjeb).

6. TAGħrif Farmaċewtiku

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline
Hydroxypropylcellulose (E463)
Crospovidone (tip A)
Żejt ir-riġnu idroġenat
Sodium laurilsulfate

Il-kisi:

Lactose monohydrate
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 4000
Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemmidum tajjeb il-prodott mediciinali

24 xahar

Għall-preżentazzjoni tal-flixkun ta' HDPE l-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu għiet murija għal:

- flixkun ta' 30 pillola: 30 jum
- flixkun ta' 100 pillola: 100 jum

Il-pilloli li jibqgħu għandhom jintremew f'i tmiem dan il-perjodu.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

Aħżeen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm go fih

Folji perforati li jitqaxxru ta' doža wahda, folji pperforati ta' doža wahda tal-aluminju-alumiju u fliexken tal-HDPE b'għotjien tal-polypropylene jew għeluq reżistenti għat-tfal tal-polypropylene u b'dessikant tas-silika ġel.

- Folji pperforati li jitqaxxru li fihom 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 jew 100x1 pillola miksija b'rita.
- Folji pperforati li jitqaxxru fihom 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 jew 100x1 pillola miksija b'rita
- Fliexken li fihom 30 jew 100 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitbolu l-ligjiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/649/001-016

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞ DID TAL-AWTORIZZAZZJONI

16.06.2011

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

JJ xahar SSSS

Informazzjoni dettalata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Ägenzija Ewropea ghall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu/>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRU
TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŽU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŽITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŽU SIGURU EFFIKAČI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-ĦRUĞ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijologika(ċi) attiva(i)

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
L-Ungaria

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne
BN22 9AG East Sussex
Ir-Renju Unit

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Franza

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott medicinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbi għall-ħruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Č. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGħID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodici Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodici aġġornati dwar is-sigura għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.>

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

- **Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediciinali li m'ghadux awtorizzat

Prodott mediciinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA għal folji li jitqaxxru (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 jew 100x1 pillola miksija b'rita)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg clopidogrel (bħala hydrobromide)

3. LISTA TA' EČCIPJENTI

Fih ukoll lattosju u žejt ir-rigħu idroġenat. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

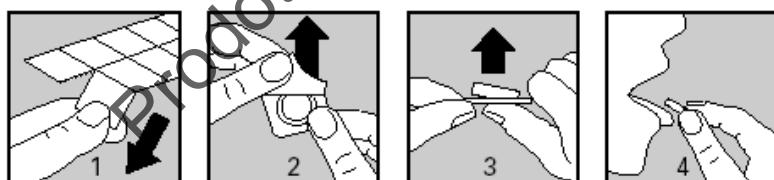
4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

14x1 pillola miksija b'rita
28x1 pillola miksija b'rita
30x1 pillola miksija b'rita
50x1 pillola miksija b'rita
84x1 pillola miksija b'rita
90x1 pillola miksija b'rita
100x1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.



1. Isseppara ċellula waħda ta' folja mill-kumplament tal-istrippa billi tqatta' b'attenzjoni madwar il-perforazzjoni madwarha.
2. B'attenzjoni qaxxar is-saff tal-karta ta' taħt
3. Imbotta l-pillola 'l barra
4. Qiegħed il-pillola ġo halqek u ibla' bl-ilma jew likwidu ieħor.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĆJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN

Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C
Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 jew 100x1pilloli miksijsa b'rita)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg pilloli miksijsa b'rita
clopidogrel

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva Pharma B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA għal folji (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 jew 100x1 pillola miksija b'rita)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg clopidogrel (bħala hydrobromide)

3. LISTA TA' EČCIPJENTI

Fih ukoll lattosju u żejt ir-riġnu idroġenat. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

14x1 pillola miksija b'rita
28x1 pillola miksija b'rita
30x1 pillola miksija b'rita
50x1 pillola miksija b'rita
84x1 pillola miksija b'rita
90x1 pillola miksija b'rita
100x1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHA ŻEN

Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C
Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIEF JINGHATA

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR LU-ZU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 jew 100x1pillola miksija b'rita)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva Pharma B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA għal fliexken (30 jew 100 pillola miksija b'rita)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg clopidogrel (bħala hydrobromide)

3. LISTA TA' EČCIPJENTI

Fih ukoll lattosju u żejt ir-riġnu idroġenat. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISIJA SPEċJALI IL-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidħix u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP:

Flixxun HDPE ta' 30 pillola:
Armi 30 jum wara li jkun infetah l-ewwel darba

Flixxun HDPE ta' 100 pillola
Armi 30 jum wara li jkun infetah l-ewwel darba

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C
Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR E-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**TIKKETTA TAL-FLIXKUN TAL (30 jew 100 pillola miksija b'rita)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel
užu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-užu

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

Flixkun HDPE ta' 30 pillola:

Armi 30 jum wara li jkun infetah l-ewwel darba

Flixken HDPE ta' 100 pillola

Armi 30 jum wara li jkun infetah l-ewwel darba

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 pillola miksija b'rita

100 pillola miksija b'rita

6. OHRAJN

Prodott mediciinali li m'ghadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg pilloli miksija b'rita clopidogrel

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjal a' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju li jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Clopidogrel Teva Pharma B.V.u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Clopidogrel Teva Pharma B.V.
3. Kif għandek tieħu Clopidogrel Teva Pharma B.V.
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen Clopidogrel Teva Pharma B.V.
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Clopidogrel Teva Pharma B.V. u għalxiex jintuża

Clopidogrel Teva Pharma B.V. fih clopidogrel u jappartieni għal grupp ta' medicini li jisnejha "impedituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlets." Huwa jaħdem bllli jwaqqaf ġerti partiċelli fid-demm tiegħek ("plejtlets") milli jeħlu ma' xulxin biex jiffurmaw emboli li jistgħu jimblokkaw partijiet importanti ta' ġismek li jinkludu qalbek u moħħok.

Jekk tbat minn ebusija fl-arteriji ("aterosklerosi") hemm riskju ogħla li jiffurmaw emboli tad-demm fil-važi tad-demm tiegħek. Fl-adulti Clopidogrel Teva Pharma B.V. innaqqas r-riskju li jiffurmaw emboli tad-demm li min-naha l-oħra tnaqqas ir-riskju ta' kundizzjonijiet serji milli jseħħu bħal attakk tal-qalb u puplesja.

Inti nghatatilek riċetta għal Clopidogrel Teva Pharma B.V. minħabba:

- Għandek ebusija tal-arterji u riċementem kellek attakk f'qalbek, puplesja jew għandek kundizzjoni magħrufa bhala "mard arterjali periferiku" (mard tal-važi tad-demm ħlief dawk tal-moħħ u tal-qalb).
- Kellek u ġiġi sever f'sidrek magħruf bhala 'angħina mhux stabbli' jew 'infart mijokardjali' (attakk tal-qalb). Ghall-kura ta' din il-kundizzjoni t-tabib tiegħek ikun qiegħed stent fl-arterja imblukkata jew li djeqet sabiex jerġa' jistablixxi mill-ġdid influss effettiv tad-demm. Għandek tingħata wkoll acetylsalicylic acid (sustanza użata biex iserrah mill-uġġiħ u tnaqqas id-deni kif ukoll tevita li d-demm jgħaqqa) mingħand it-tabib tiegħek.
- Għandek il-qalb li qiegħda thabbat b'mod irregolari, kundizzjoni li tissejjah 'fibrillazzjoni atrijali' u ma tistax tieħu mediċini magħrufa bhala 'antikoagulant orali' (medicini li jaħdmu kontra l-vitamina K), li ma jħallux li jifformaw ċapep ġoddha tad-demm u ma jħallux capep tad-demm li digħi f'formaw milli jikbru. Għandhom ikunu qalulek li għal din il-kundizzjoni 'l-antikoagulant orali' huma aktar effettivi milli acetylsalicylic acid jew mit-teħid flimkien ta' Clopidogrel Teva Pharma B.V. u acetylsalicylic acid. It-tabib tiegħek għandu jkun għamillek riċetta għal Clopidogrel Teva Pharma B.V. u acetylsalicylic acid jekk ma tkunx tista' tieħu 'l-antikoagulant orali'. u m'għandekx riskju ta' fsada maġġura.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Tiħux Clopidogrel Teva Pharma B.V.

- Jekk inti allerġiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal clopidogrel jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6),
- Jekk tbat minn mard sever tal-fwied
- Jekk tbat minn kundizzjoni medika li fil-preżent qiegħda tikkawża fsada, bħal ulċera fl-istonku jew fsada ġewwa l-mohh.

Jekk taħseb li xi wieħed minn dawn japplika għalik, jew jekk m'intix żgur, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għarraf lit-tabib tiegħek qabel ma tibda tieħu din il-mediċina jekk:

- Tinsab f'riskju ogħla ta' emorragija. Perezempju:
 - Jekk riċentement kellek xi ferrita serja
 - Jekk riċentement kellek intervent kirurgiku jew ser ikollok xi intervent kirurgiku (li jinkludi wkoll kiruġija dentali)
 - Jekk tbat minn xi disturb tad-demm li jista' jikkagħuna emorragija (emorragija go ġismek)
 - Jekk tbat minn xi mard iehor li jista' jgholli l-probabilità ta' emorragija (eż. ulċeri fl-istonku jew feriti go ġħajnejk)
- Kellek xi embolu f'arterja ta' mohħok (puplesija iskemika) li seħħet l-ahħar sebat ijiem
- Jekk tbat minn mard tal-fwied jew tal-kliewi.
- Jekk kellek xi allerġija jew reazzjoni għal kwalunkwe medicina użata fil-kura tal-marda tiegħek.

Waqt li qed tieħu Clopidogrel Teva Pharma B.V.:

- Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek jekk hemm intevtent kirurgiku (anke jekk ikun dentali) ippjanat
- Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek minnufiñ jekk tiżviluppa kundizzjoni medika (magħrufa bħala Purpura Tromboċitopenika Trombotika) li tħalli tibdil fl-imġieba tiegħek, ugħiġi ta' ras, koma, disturbi fil-vista, attakki pupletiċi (attakki tal-qamar), indeboliment tal-kliewi, deni, għeja kbira hafna, debulezza jew fsada fl-istonku, tħallsien jew il-ġilda (li jinkludu dbabar żgħar homorjew żoni bi tbenġil kbir) (ara s-sezzjoni 4 ‘Effetti sekondarji possibbli’)
- Jekk taqta' jew tweġġa' lilek innifsek, jista' jkun li l-fsada ddum aktar mis-soltu biex tieqaf. Dan hu marbut mal-mod kif taħdem il-mediċina tiegħek peress li tevita li jiffurmaw emboli tad-demm. Għal qtugħi minnuri u ferrimenti eż. meta taqta' lilek nnifsek waqt li qed tqaxxar, dan generalment mhux ta' thassib. Madankollu, jekk inti mħasseb dwar il-fsada tiegħek, għandek tikku 8ntattja lit-tabib tiegħek minnufiñ (ara s-sezzjoni 4 ‘Effetti sekondarji possibbli’)
- It-tabib tiegħek għandu mnejn jordna testijiet tad-demm

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lit-tfal għax ma taħdimx.

Mediċini oħra u Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, hadt dan l-ahħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, inkluż mediċini miksuba mingħajr riċetta tat-tabib

Għarraf lit-tabib tiegħek jekk qed tuża jew riċentement użajt minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- Antikoagulanti orali (mediċini li jaġixxu kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq) bħal warfarina. L-użu tagħhom ma' Clopidogrel Teva Pharma B.V. mhux rakkomandat.
- Impedituri ta' glycoprotein IIb/IIIa (mediċini li jintużaw biex iwaqqfu d-demm milli jgħaqqa). eż. abciximab, eptifibatide jew tirofibin.
- Eparina (mediċina li tintużza biex twaqqaf id-demm milli jgħaqqa).
- Mediċini użati biex ihollu l-emboli tad-demm (eż. alteplase u streptokinase).

- Mediċini mhux sterojdi ta' kontra l-infjammazzjoni (mediċini użati biex jittrattaw kundizzjonijiet ta' infjammazzjoni bl-ugħiġ fil-ġogi jew il-muskoli). eż. ibuprofen, diclofenac u meloxicam.
- Omeprazole, esomeprazole jew cimetidine, mediċini għal stonku mqalla'.
- Fluconazole, voriconazole, ciprofloxacin jew chloramphenicol, mediċini użati għal kura ta' infezzjonijiet batteriċi jew minħabba moffa.
- Carbamazepine, jew oxcarbazepine, mediċini użati għall-kura ta' xi forom ta' epilessija
- Ticlopidine, sustanza oħra li taġixxi kontra l-plejtlets
- inibitur selettiv tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), mediċini li ssoltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
- moclobemide, mediċini li jittrattaw d-dipressjoni

Meta tieħu dawn il-mediċini flimkien ma' Clopidogrel Teva jista' jkun hemm riskju ogħla ta' emorraġja.

Jekk hassejt uġiġ qawwi f'sidrek (angina mhux stabbli jew attakk tal-qalb), jista' jingħatalek clopidogrel flimkien ma' acetylsalicylic acid, sustanza inkorporata f'hafna mediċini użati biex itaffu l-ugħiġ u jnaqqsu d-den. L-użu ta' kultant ta' acetylsalicylic acid (ta' mhux aktar minn 1000 mg f'perijodu ta' 24 siegħa) ġeneralment m'għandux johloq problema , iżda l-użu fit-tul fċirkostanzi oħrajn għandu jiġi diskuss mat-tabib tiegħek.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. ma' ikel u xorb

Tista' tieħu Clopidogrel Teva Pharma B.V mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Fertility, tqala u treddiġ

Ikun aħjar li ma tużax din il-mediċina waqt it-tqala.

Jekk inti tqila jew qed tisuspetta li inti tqila, inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek minnufih qabel ma tieħu Clopidogrel Teva . Jekk tinqabad tqila waqt li qed tieħu Clopidogrel Teva, ikkonsulta minnufih mat-tabib tiegħek peress li hu rakkommandat li ma tieħux clopidogrel meta tkun tqila.

M'għandekx tredda' waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.

Jekk qed tredda' jew qed tippjana li ser treddo', għarrraf lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu din il-mediċina.

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Clopidogrel Teva Pharma B.V. x'aktarx ma jaffettwax il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. fih il-lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċertu tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu din il-mediċina.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. fih il-castor oil idroġenat. Dan jista' jikkawża taqlib tal-istonku u dijara.

3. Kif għandek tieħu Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eż-żarr tat-ta' jew tal-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhekk mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rrakkomanda hi ta' pillola ta' 75 mg kuljum li għandha tinbelgħa mal-ilma jew xi likwidu adattat ieħor. Għandek tieħu din il-mediċina b'mod regolari fl-istess hin kuljum. Tista' teħodha mal-ikel,jew mingħajr ikel.

Jekk kellek uġiġħ sever f'sidrek (anġina mhux stabbli' jew attakk tal-qalb) it-tabib tiegħek jista' jaġħi 300 mg ta' Clopidogrel Teva Pharma B.V. darba fil-bidu tat-trattament. Imbagħad id-doża li generalment tingħata hi ta' pillola wahda ta' 75 mg ta' Clopidogrel Teva Pharma B.V kuljum.

Għandek tibqa' tieħu Clopidogrel Teva Pharma B.V. sakemm it-tabib jibqa' jgħidlek tieħdu.

Jekk tieħu Clopidogrel Teva Pharma B.V. aktar milli suppost

Jekk int (jew xi ħadd ieħor) jibla' ghadd ta' pilloli flimkien, jew jekk taħseb tifel jew tifla ikun bela' xi wħud mill-pilloli, ikkuntattja d-dipartiment tal-emerġenza tal-eqreb sptar minnufih. Doża eċċessiva x'aktarx tikkawża riskju oħla ta' emorragija. Jekk jogħġebok hu dan il-fuljett, u l-pilloli li jkun għad baqa' u r-recipjent lill-isptar jew għand it-tabib sabiex ikunu jafu liema pilloli nbelgħu.

Jekk tinsa tieħu Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Jekk tinsa tieħu doża ta' Clopidogrel Teva Pharma B.V., imma tiftakar fi żmien 12-il siegħa mid-doża dwar dan, hu l-pillola minnufih imbagħad hu l-pillola li jmiss fil-hin li teħodha s-soltu.

Jekk tinsa tieħu d-doża ta' Clopidogrel Teva Pharma B.V., imma ma tiftakarx fi żmien 12-il siegħa dwar dan, tieħux id-doża li jkun missek hadt imbagħad hu l-pillola li jmiss fil-hin li teħodha s-soltu. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Clopidogrel Teva Pharma B.V.

M'għandekx tieqaf tieħu Clopidogrel Teva Pharma B.V. mingħajr ma tiddiskuti dan mat-tabib l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqxi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhru fuq kulhadd.

Xi wħud mill-effetti jistgħu jkunu serji. Jekk tħalli mis-sintomi li ġejjin għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih:

- Deni, sinjali ta' infezzjoni (e.g. ġriżmejn jweġġħuk), għilda pallida jew għeja estrema. Dan jista' jkun dovut għal xi tnaqqis fil-livelli ta' ċelluli tad-demm tiegħek.
- Mgieba mibdula, uġiġi ta' ras, koma, disturbi viżivi, attakki ta' puplesja (attakki tal-qamar), insuffiċjenza tal-kiewi, deni, għeja sfinita, debolezza jew emorragija fl-istonku, fl-imsaren jew il-ġilda (li tinkludi dbabar żfhar homor jew żoni kbar ta' tbenġil). Dan jista' jindika li int soffrejt minn kundizzjoni serja li tissejjah purpura tromboċitika trombotika (disturb rari fis-sistema fejn jgħaqqa id-demm li jifforma emboli tad-demm madwar il-ġisem)
- Sinjal ta' problemi fil-fwied bħal sfurija tal-ġilda u l-abjad tal-ghajnejn (seffejra), li jista' jkun jew ma jkunx assoċċiat ma' emorragija li tidher taħt il-ġilda bhala marki rqaq homor u/jew konfużjoni (ara sejjon 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet').
- Nefha fil-ħalq jew disturbi fil-ġilda bħal raxx, ħakk u nfafet fil-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika.

Emorragija

L-aktar effett kollaterali komuni rapportat (li jaffettwa utent 1 sa 10 f'kull 100) f'medicini li fihom clopidogrel hu l-emorragija. Sintomi ta' emorragija jistgħu jseħħu bħala emorragija fl-istonku jew l-imsaren, tbenġil, ematoma (ġeneralment fsada jew tbenġil taħt il-ġilda), l-imnieħer jinfaraġ jew demm fl-awrina. t-tbenġil, ematoma (ġeneralment emorragija jew tbenġil taħt il-ġilda), l-imnieħer jinfaraġ, emorragija fl-istonku jew fl-imsaren jew demm fl-urina. F'għadd żgħir ta' każijiet, emorragija fl-ħajnejn, ġewwa r-ras, il-pulmun jew il-ġogji ġew rapportati wkoll.

Jekk taqta' jew tferri lilek nnifesk, jista' jkun li d-demm jiehu ftit aktar hin mis-soltu biex jieqaf johrog. Dan hu marbut mal-mod kif il-medicina tiegħek taħdem. Għal qtugħiż żgħir u ferrimenti (eż. qtugħiż ta' meta tqaxxar) m'għandekx tinkwieta. Madankollu, jekk għandek xi dubju, l-emorragja ssir serja jew jekk ikkollok emorragja f'partijiet mhux mistennija ta' għismek, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet').

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- Tbenġil. ematoma (emorragja mhux tas-soltu taht il-ġilda), l-imnieher jinfarag, emorragja fl-istonku jew l-imsaren, emorragja oħla fis-sit tal-gerha tat-titqib
- Dijarea, uğigh addominali, indigestjoni jew uğigh fl-istonku

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- Uğigh ta' ras u sturdament
- Emorragja prolongata, emorragja ġor-ras, emorragja fl-ghajnejn, demm fl-awrina u/jew purpura (dbabar irraqq ħomor fuq il-ġilda minhabba emorragja taħt il-ġilda)
- Raxx, ħakk u sensazzjoni ta' tnemnin u tingiż
- Ulċeri fl-istonku u fil-musrana ż-żgħira, tqalligh, remettar, stitkezza u gass u infiammazzjoni tal-istonku li jwassal għal mard, nuqqas t'aptit u stonku mdardar
- Tnaqqis fil-plejlets tad-demm li jagħmel l-emorragja jew it-tbenġil aktar probabli
- Disturbi fid-demm li jinkludu tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli bojod tad-demm li jżid il-probabilità ta' infezzjonijiet.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna):

- Livelli mnaqqsa ta' certu ċelluli bojod li jżidu r-riskju ta' infezzjoni (newtropenja)
- Vertigini (sturdament akkumpanjat minn sensazzjoni ta' tħidwir)
- Emorragja ġol-addome

Effetti sekondarji rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna):

- Kundizzjoni serja li tissejjah purpura trombotika (distub rari tas-sistema li biha jgħaqqa id-demm li tikkaġġuna emboli multipli tad-demm jifformaw madwar il-ġisem). Sintomi jistgħu jinkludu mgieba mibdula, uğigh ta' ras, koma, disturbi fil-vista, attakki ta' puplesja, insuffiċjenza renali, deni, għejja sfinita, debolezza, jew emorragja fl-istonku, l-imsaren jew il-ġilda (li jinkludu dbabar ħomor żgħar, jew ċapep imbenġla kbar)
- Tnaqqis qawwi fl-ġhadd ta' certu ċelluli tad-demm li jwassal għal żieda fir-riskju ta' emorragja jew tbenġil, żieda fir-riskju ta' infezzjonijiet, ġilda pallida u għejja estrema
- Reazzjoni allergika generali (per eżempju, sensazzjoni ta' shana ma' għismek kollu b'skonfort generali f'daqqa sakemm thossock ħażin); diffikultajiet biex tiehu n-nifs, nefha jew infiammazzjoni tal-ħalq, allergija tal-ġilda, infafet fil-ġilda
- Konfużjoni jew allucinazzjoni jiet
- Bidla fil-mod kif jintgħemu l-affarijiet
- Uğigh fil-ħalq (stomatite);
- Infiammazzjoni fil-važi tad-demm, tnaqqis fil-pressjoni baxxa
- Sfurija tal-ġilda u l-abjad tal-ġħejnejn (suffejra)
- Emorragja fil-pulmun, il-griżmejn, l-istonku jew l-imsaren, l-addome jew il-ġogi
- Emorragja ta' għiehi wara intervent kirurgiku jew emorragja serja oħra
- Uğigh addominali sever bi jew mnghajr uğigh fid-dahar, uğigh fil-ġogi u uğigh muskolari
- Dijarea
- Deni
- Bidliet fil-livelli ta' certu sustanzi fid-demm tiegħek. Dan jista' jintgħaraf minn testijiet tad-demm

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikkollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li muhiwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'Appendix V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tigi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżeen Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra, il-flixkun jew fuq il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xabar.

Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Ahżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Flexken HDPE ta' 30 pillola:

Armi 30 jum wara li jkun infetah il-flixkun l-ewwel darba

Flexken HDPE ta' 100 pillola

Armi 30 jum wara li jkun infetah il-flixkun l-ewwel darba

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fihi Clopidogrel Teva Pharma B.V.

- Is-sustanza attiva hi clopidogrel. Kull pillola mikṣija b'rita fiha 75mg ta' clopidogrel (bħala hydrogen sulfate).
- Is-sustanzi l-oħra fil-qalba tal-pillola huma (ara sezzjoni 2) Clopidogrel Teva Pharma B.V. fih il-lactose u Clopidogrel Teva Pharma B.V. fih il-castor oil (drogenat) lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose (E463), crospovidone (tip A), jejt ir-riġnu idroġenat u sodiumlauril sulfate u s-sustanzi l-oħra fli-kisi huma lactose monohydrate, hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), macrogol 4000, iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172), indigo carmine aluminium lake (E132).

Kif jidher Clopidogrel Teva Pharma B.V. u l-kontenut tal-pakkett

- Il-pilloli mikṣija b'rita huma ta' lewnej roža għal roža ċar, mikṣija b'rita, f'għamlta ta' kapsula. Naha waħda mill-pillola tkun intaljata b'“C75”. In-naħa l-oħra tal-pillola ma hemm xejn.
- Clopidogrel Teva Pharma B.V. jiġi f'folji li jitqaxxru /aluminju/aluminju li fihom 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 (ew 100x1 pillola; folji ipperforati ta' aluminju/alumiju li fihom 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 or 100x1 pillola jew fi fliexken tal-HDPE li fihom għotjien tal-polypropylene jew għotjien tal-polypropylene rezistenti għat-tfal b'dessikant tas-silika ġel li fihom 30 jew 100 pillola.

Jista' jkun li mlux id-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

- Jekk jogħibok innota li l-istruzzjonijiet dwar kif tneħħi l-pillola mill-folja qed jingħataw fuq il-kartuna ta' barra tal-folji li jitqaxxru.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Teva Pharma B.V.,
Computerweg 10,
3542 DR Utrecht,
L-Olanda

Manifattur:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
L-Ungerija

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Ir-Renju Unit

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
L-Olanda

TEVA Santé SA,
Rue Bellocier,
89107 Sens,
Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-repreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A. Tel/Tél: +32 3 820 73 73	Lietuva UAB “Sicor Biotech” Tel: +370 5 266 02 03
България Тева Фармасютикс България ЕООД Тел: +359 2 489 95 82	Luxembourg/Luxemburg ratiofarm GmbH Allemagne/Deutschland Tél/Tel: +49 731 402 02
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251 007 111	Magyarország Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel.: +36 1 288 64 00
Danmark Teva Denmark A/S Tlf: +45 44 08 55 11	Malta L-Irlanda Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321740
Deutschland ratiofarm GmbH Tel: +49 731 402 02	Nederland Teva Nederland B.V. Tel: +31 (0) 800 0228400
Eesti Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filial Tel: +372 661 0801	Norge Teva Norway AS Tlf: +47 66 77 55 90
Ελλάδα Teva Ελλάς A.E. Τηλ: +30 210 72 79 099	Österreich ratiofarm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1 97007-0

España Teva Pharma, S.L.U Tél: +(34) 91 387 32 80	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel.: +(48) 22 345 93 00
France Teva Santé Tél: +(33) 1 55 91 7800	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Tel: (351) 21 476 75 50
Hrvatska Pliva Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 37 20 000	România Teva Pharmaceuticals S.R.L Tel: +4021 230 65 24
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 (0)51 321 740	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
Ísland Finnland ratiofarm Oy Sími: +358 20 180 5900	Slovenská republika Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +(421) 2 5726 7911
Italia Teva Italia S.r.l. Tel: +(39) 028917981	Suomi/Finland ratiofarm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
Kύπρος Teva Ελλάς A.E. Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Sverige Teva Sweden AB Tel: +(46) 42 12 11 00
Latvija UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā Tel: +371 67 323 666	United Kingdom Teva UK Limited Tel: +44 (0) 1977 628500

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f': <Xahar SSS>

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.